



TITLE:

Risk factors of pneumothorax in advanced and/or metastatic soft tissue sarcoma patients during pazopanib treatment: a single-institute analysis(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Nakano, Kenji

CITATION:

Nakano, Kenji. Risk factors of pneumothorax in advanced and/or metastatic soft tissue sarcoma patients during pazopanib treatment: a single-institute analysis. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-03-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13158>

RIGHT:

京都大学	博士（医 学）	氏 名	仲野 兼司
論文題目	Risk factors of pneumothorax in advanced and/or metastatic soft tissue sarcoma patients during pazopanib treatment: a single-institute analysis (進行・転移軟部肉腫患者へのパゾパニブ療法の際に気胸を合併するリスク因子)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】パゾパニブは再発・転移軟部肉腫に対し、無増悪生存期間を延長するエビデンスが証明された初めての分子標的薬で、VEGFR、PDGFR、c-kit などを阻害する作用を持つ。日本でも 2012 年 11 月より承認され、実臨床で用いられているが、当初予期されていなかった有害事象として気胸が報告されており、その頻度やリスク因子について評価することが必要である。</p> <p>【目的】実臨床における軟部肉腫へのパゾパニブ療法で気胸合併の頻度を評価するとともに、臨床的なリスク因子を同定する。</p> <p>【方法】がん研有明病院にて 2012 年 11 月から 2014 年 12 月までの期間にパゾパニブ療法を導入した軟部肉腫患者について、その治療経過を電子カルテにて追跡し、有害事象としての気胸の発症頻度とその発症リスク、予後との関連について臨床的背景を解析した。</p> <p>【結果】58 例の患者が評価対象となり、そのうち 45 例がパゾパニブ導入時点で肺・胸膜に転移を認めていた。観察期間中央値は 219 日（幅：23-659 日）で、58 例中 6 名に 13 回の気胸エピソードが認められた。気胸による死亡は認められなかったが、13 回中 10 回のエピソードでパゾパニブ投与は中断されており、また胸腔ドレナージが必要なエピソードは 13 回中 9 回であった。気胸合併例のパゾパニブ開始後の無増悪生存期間中央値、全生存期間中央値はそれぞれ 144 日、293 日で、気胸を合併しなかった例はそれぞれ 128 日（p=0.89）、285 日（p=0.69）であり、log-rank 検定で予後に有意差は認めなかった。ロジスティック回帰分析による患者背景の評価では、肺転移の最大径 30mm 以上（オッズ比 13.3、p=0.039）、パゾパニブ導入前の気胸エピソード（オッズ比 16.6、p=0.045）が有意な気胸リスク因子であった。</p> <p>【考察】軟部肉腫の転移・再発例では 20%程度に肺転移を認めるとされている。気胸の合併リスクについて正確な頻度は不明であるが、症例報告を元にした Hoag らのレビューでは軟部肉腫の 1.9%程度に気胸を合併すると見積もられている。パゾパニブ療法の意義を評価したランダム化比較試験（PALETTE）では気胸の発症頻度は 3%（246 例中 8 例）であったが、本報告では 10.3%（58 例中 6 例）とより高い頻度で気胸を認めており、パゾパニブ治療中は気胸のリスクが高まることが推測される。気胸のリスク因子として、本解析では肺転移の腫瘍径、気胸の既往が有意なものとして抽出されたが、少ないサンプルサイズでの後方視的解析にて検出力には限界があり、今後より大規模な臨床データの蓄積による検証が求められる。</p> <p>【結論】軟部肉腫へのパゾパニブ療法において、気胸は約 10%に認められる有害事象であった。リスク因子として、腫瘍径の大きい肺転移や気胸の既往歴が示唆されており、これらの背景をもつ患者へのパゾパニブ導入に際しては、気胸のリスクについて事前に説明するとともに、発症時の治療が迅速に行える態勢を整えておくことが求められる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)			
再発・転移軟部肉腫に分子標的薬として初めて承認されたパゾパニブは、承認前試験では低頻度として報告されていた気胸の有害事象が、市販後の実臨床において多数経験することから、安全性を考慮する上で、気胸の頻度やリスク因子について検討する必要性があった。			
申請者は、がん専門病院にてパゾパニブ療法を受けた 58 例の再発・転移軟部肉腫患者についてその治療経過を後方視的に解析し、気胸の頻度を調査するとともに、その患者背景によるリスク因子についても考察した。58 例中 6 名（10 %）にのべ 13 回の気胸エピソードが認められたが、予後については有意差を認めなかった。ロジスティック回帰分析による患者背景の評価では、最大径 30mm 以上の肺転移の存在、過去の気胸エピソードの既往が有意な気胸発症のリスク因子であったが、組織型には差がなかった。本解析は、少ないサンプルサイズでの単施設後方視的解析であり、対照群の設定がなされていないなどの欠点があるが、今後、パゾパニブ治療における気胸の合併頻度やリスクを評価するための基礎情報としての意義があり、安全な実施・運用の解明に貢献し、今後のリスク因子を考察・研究に寄与しうるものと考えられる。			
したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。			
なお、本学位授与申請者は、平成 2 9 年 1 1 月 3 0 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			